

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

ANNÉE SCOLAIRE 1952-1953 — N° 55

La Dératisation par les Anticoagulants (Antivitamines K)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26 JUIN 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

par

FLOCHON Guy

Né le 9 Juillet 1928 à LYON (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1953

LA DÉRATISATION
PAR LES ANTICOAGULANTS
(Antivitamines K)

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur M. JUNG.
Professeurs honoraires... MM. BASSET.
DOUVILLE.

PROFESSEURS

Physique, Chimie et Toxicologie, Pharmacie.....	MM. TAPERNOUX
Anatomie descriptive des animaux domestiques, Téra- tologie	TAGAND.
Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médi- cale	JUNG.
Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique, Inspection des viandes.....	LUCAM.
Parasitologie et maladies parasitaires, Zoologie appli- quée, Botanique, Clinique des maladies parasitaires et des maladies de la peau.....	EUZEBY.
Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores, Séméiologie et Propédeutique, Jurisprudence vété- rinaire, Médecine légale, Clinique médicale.....	BRION.
Pathologie chirurgicale, Séméiologie, Médecine opé- ratoire et ferrure, Clinique chirurgicale.....	COLLET.
Pathologie bovine, ovine, porcine, caprine, Maladies des oiseaux de basse-cour, Séméiologie, Médecine opératoire, Obstétrique, Cliniques spéciales.....	CUNY.
Maladies microbiennes, Police sanitaire, Microbiologie et Pathologie générale, Clinique spéciale.....	GORET.
Zootecnie et appréciation des animaux domestiques, Aliments du bétail, Agronomie et Hygiène des ani- maux, Economie rurale.....	JEAN-BLAIN.

CHEFS DE TRAVAUX

MM. BARONE, Agrégé, FERRANDO, Agrégé, BERTRAND, Agrégé,
JOUBERT, Agrégé, MAGAT, BOST, COULON, FERNEY, FLACHAT

ASSISTANTS

MM. COTTEREAU, VALENTIN

MEMBRES DU JURY

MM. GABRIELLE, Président ; BRION, COLLET, Assesseurs.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans
les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs
auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

ANNÉE SCOLAIRE 1952-1953 — N° 55

La Dératisation par les Anticoagulants (Antivitamines K)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26 JUIN 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

par

FLOCHON Guy

Né le 9 Juillet 1928 à LYON (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1953



A MES PARENTS

Puissent-ils trouver dans ce travail un humble témoignage de ma profonde affection et de ma vive reconnaissance pour les nombreux sacrifices qu'ils se sont imposés.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur GABRIELLE
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

Hommage de gratitude.

A Monsieur le Professeur BRION
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qui nous a inspiré et guidé dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de nos remerciements.

A Monsieur le Professeur COLLET
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qui a bien voulu faire partie du Jury de notre thèse.

Respectueux hommages.

A TOUS NOS MAITRES
DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

INTRODUCTION

Le rôle du Rat dans la propagation de maladies aussi graves que la peste, le typhus exanthématique, les fièvres récurrentes, la rage, la leptospirose ictéro-hémorragique, suffirait à justifier les campagnes de destruction que l'on poursuit systématiquement dans les grandes agglomérations urbaines. Mais les méfaits de ce rongeur ne se limitent pas au seul domaine de l'hygiène. Les incidences économiques de sa voracité sont considérables. Chaque année, ce sont des dizaines de milliers de tonnes de produits alimentaires qui sont gaspillés et pollués.

De nombreux moyens de lutte ont été proposés ; ils ont tous plus ou moins échoué. Les résultats du piégeage restent médiocres par suite de la méfiance et de la ruse des rongeurs. Les poisons chimiques comme la strychnine, le phosphore, l'arsenic, la scille rouge, les gaz comme l'anhydride sulfureux, la chloropicrine, l'acide cyanhydrique sont dangereux, d'application délicate et n'ont qu'une efficacité temporaire.

Depuis quelques années les chercheurs s'orientent vers les armes biologiques, plus efficaces, plus spécifiques. Après l'alpha-naphtylthiourée, les Américains ont mis au point un nouveau raticide le Warf.42, dérivé du dicoumarol, qui se révèle particulièrement toxique pour l'espèce murine, entraînant la mort par hémorragies.

Nous nous proposons dans cet ouvrage :

- dans une première partie, d'étudier la zoologie du rat, de rappeler ses méfaits et les maladies qu'il peut transmettre à l'homme et aux animaux.

- dans une deuxième partie, d'envisager le mécanisme de la coagulation sanguine, les anticoagulants et leur mode d'action.
 - dans une troisième partie de relater les expériences faites sur les rats avec le Warf.42, et de préciser les lésions qu'il provoque.
-

PREMIÈRE PARTIE

ZOOLOGIE DU RAT

ROLE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

L'importance du problème posé par les rats dans les milieux urbains et ruraux, le rôle que le Vétérinaire peut jouer du point de vue de la prophylaxie, et de l'hygiène générale nous ont amené dans cette première partie à étudier la biologie du rat d'une part et d'autre part les incidences épidémiologiques de sa promiscuité avec l'homme.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE ZOOLOGIQUE DES RATS

Il existe de très nombreuses espèces de rats. Ce sont des mammifères de petite taille que l'on classe dans l'ordre des rongeurs. Celui-ci se présente comme remarquablement homogène, du point de vue morphologique et dentaire. Tous les rongeurs, sans exception, ont un caractère commun qui permet de les reconnaître d'emblée ; c'est l'absence de canines aux deux maxillaires.

Les rongeurs ont pour la plupart un régime alimentaire végétal, mais un certain nombre d'entre eux sont omnivores. Leur mode de vie est variable : souterrain, terrestre, arboricole, semi-aquatique selon les groupes.

Dans la famille des Muridés, sous-famille des Murinés, on distingue :

Rat surmulot. *Rattus norvegicus*.

Le surmulot, vulgairement appelé rat d'égout, est originaire d'Asie. Dans la première moitié du XVIII^e siècle, il se mit à envahir la Russie, et en 1727 on le vit notamment traverser la Volga à la nage en bandes nombreuses. Sa grande fécondité l'obligea de s'étendre encore, et il couvrit l'Europe entière importé par l'homme, grâce aux marchandises et aux bateaux. C'est ainsi qu'il envahit la France, l'Angleterre, l'Amérique du Nord, faisant une guerre acharnée au rat noir, qui fut décimé et vaincu.

L'adulte mesure de 20 à 30 centimètres et pèse de 200 à 500 gr. Sa robe habituelle est brun fauve, roussâtre sur le dos, gris clair sous le ventre. La queue est plus courte que le reste du corps ; à

l'inverse du rat noir elle n'atteint pas le museau quand elle est ramenée vers l'avant, elle est ronde et garnie d'écailles entremêlées de poils très courts. Les oreilles sont petites, pointues et épaisses et n'atteignent pas les yeux quand on les rabat en avant. Ses doigts sont réunis par une petite membrane, ce qui lui permet de nager très facilement.

Le surmulot est très prolifique. Il tire cette fécondité du fait que sa maturité sexuelle a lieu à l'âge de 3 à 4 mois, que la gestation est de 21 à 25 jours et que chaque portée, dont le nombre varie de 3 à 12 par an, comprend 6 à 10 petits.

Il se nourrit des différents aliments de l'homme et des animaux. Loin de se contenter des déchets alimentaires qui composent les ordures ménagères, il tire le plus clair de sa nourriture des magasins à grains, des resserres à viande, des mangeoires, des auges des porcs...

Fouisseur, le surmulot vit en terre, soit à proximité des immeubles, soit à l'écart de ces derniers en plein champ. Il creuse de très nombreuses galeries sous les maisons, les écuries, les étables, qui bien souvent sapent les fondations. C'est encore l'hôte inévitable des cales de navires.

D'une manière générale, ce gros rongeur n'a pas d'instinct grégaire ; il abandonne assez rapidement le terrier où il est né pour mener une existence solitaire. Son extrême voracité n'a d'égale que la subtile méfiance qu'il manifeste à l'égard d'une nourriture suspecte.

Rat noir. *Mus Rattus. Rattus rattus.*

Rat des toits, des greniers, il apparut dans les régions méditerranéennes à l'époque des Croisades, et fut alors le grand responsable des épidémies de peste.

L'arrivée du surmulot plus fort, plus précoce, plus prolifique provoqua sa disparition presque totale. Moins gros que le précédent, sa longueur oscille de 17 à 20 centimètres. La queue ramenée vers l'avant dépasse largement la tête. Les oreilles sont grandes et recouvrent les yeux. Les doigts sont dépourvus de membrane. Sa robe habituelle est brun fauve sur le dos, blanche sous le ventre.

D'une manière générale, le rat des maisons est plus casanier que le surmulot ; moins fouisseur que son congénère, marquant une

préférence pour les endroits secs, le rat noir élit plutôt domicile dans les parties supérieures des immeubles, les greniers. Il se nourrit principalement de graines, de farine, de fruits.

Souris. *Mus musculus.*

Répandue dans toutes les parties du monde, moins répugnante que les deux espèces précédentes, la souris domestique commet néanmoins de sérieux dégâts et représente pour l'homme un réel danger. Elle se nourrit d'aliments d'origine animale ou végétale et niche dans les boiseries, les débarras, les fentes des murs.

Les femelles sont très prolifiques, elles ont 5 à 6 portées de 6 à 8 petits par an. Ces petits animaux dégagent une odeur caractéristique qu'ils communiquent aux aliments et objets avec lesquels ils sont restés en contact.

Dans la sous-famille des Microtinés, nous trouvons :

— le Campagnol des Champs. *Microtus arvalis.*

Encore appelé rat des champs, cet animal est bas sur pattes, a le museau arrondi, les oreilles petites, la queue courte. Sa robe est brun jaunâtre. Il pullule dans nos campagnes où il constitue un véritable fléau. Coupant les tiges de blé pour se nourrir des épis, s'attaquant aux carottes, aux racines de trèfle, de luzerne, aux graines récemment semées, il cause de grands dégâts aux cultures.

Il vit dans le sol où il creuse de très nombreuses galeries remarquablement bien organisées.

— le Campagnol amphibie ou rat d'eau. *Arvicola terrestris amphibius.*

Il vit dans des terriers creusés au bord des étangs et des rivières.

CHAPITRE II

IMPORTANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES RATS

Dans le cadre de l'épidémiologie humaine, les rats et les souris jouent un rôle important et des plus néfastes. En effet, ces animaux vivent à proximité de l'homme et des animaux domestiques, se nourrissent tantôt d'ordures souillées de germes, tantôt d'aliments sains, fréquentent alternativement les égouts, les fosses d'aisance et les placards de cuisine.

Aussi, nous étudierons dans ce chapitre les différentes maladies que les rats sont susceptibles de propager.

Nous avons pu relever dans le Bergey's Manual of determinative Bacteriology :

Microbes retrouvés chez les rats.

Sang.: *Leptospira*. *Spirillum*.
 Grahamella.
 Haemobartonella (érythrocytes).
Fèces : *Salmonella*.
Intestin : *Catenabactérium*.
Rein : *Leptospira*.
Urine : *Leptospira*.
Estomac : *Spirillum*.

Maladies des rats.

Brucellose
Endémie à Myobactérium.

Maladies générales à Actinomyces.
Clostridium.
Nocardia.
Pseudomonas.

Septicémie hémorragique à Pasteurella.

Lèpre.

Mélioïdose.

Peste.

Pleuro-pneumonie.

Les rats peuvent contaminer l'homme directement par leurs déjections, par leurs morsures, ou indirectement par l'intermédiaire d'ectoparasites qu'ils portent, ou d'aliments qu'ils souillent.

Nous envisagerons très rapidement les différentes maladies transmises à l'homme et aux animaux domestiques :

Maladies transmissibles à l'homme.

Peste.

On a pu retrouver le bacille de Yersin à l'état atténué dans la rate et le foie des rats. Les germes colportés retrouvent leur virulence par passage sur les puces, hôtes intermédiaires entre rat et homme. Les considérations épidémiologiques rapportées par Sanguy lors de l'épidémie de peste survenue à Casablanca en 1944 prouvent que le rôle du rat est important. Il résume ses travaux en énonçant qu'il « n'existe pas de peste humaine endémique sans le rat et ses ectoparasites ».

D'ailleurs, bien avant ces travaux, la statistique du Médecin-Colonel Cazanove établie à Dakar, en 1927, montre clairement le rôle joué par les rats, et il est facile d'établir un parallèle entre le nombre de cas de peste humaine et le nombre de rats infestés.

Mois	Rats examinés	Rats pesteux	Cas humains
Janvier	184	0	0
Février	206	0	0
Mars	216	0	0
Avril	255	0	1
Mai	253	4	3

Mois	Rats examinés	Rats pesteux	Cas humains
Juin	457	19	23
Juillet	282	37	93
Août	257	20	75
Septembre	239	6	16
Octobre	197	0	9
Novembre	203	0	1

Typhus exanthématique.

Il est transmis par les excréments et les piqûres de la puce du rat ; ce dernier est très souvent infecté de façon inapparente.

Dû à *Rickettsia prowazeki*, le typhus se manifeste par une fièvre brusque, intense, des troubles nerveux, un exanthème généralisé avec tendances aux hémorragies.

Fièvres récurrentes.

Transmises par des parasites du germe *Ornithodoros*, ces maladies se caractérisent par des accès répétés de fièvre. Elles sont dues à des spirochètes.

Sodoku.

Au Japon, cette maladie est transmise par des morsures de rat. Due à un spirochète, elle se manifeste par des accès fébriles, une poussée inflammatoire au point d'inoculation, suivie d'une éruption généralisée de plaques rouges à laquelle succède une amélioration rapide. La guérison ne survient qu'après 5-6 accès de ce genre.

Le sodoku est dû à *Spirocheta morsus muris*.

Maladies transmissibles à l'homme et aux animaux.

Leptospirose ictéro-hémorragique, appelée chez l'homme maladie de Weill-Mathieu.

Sans trouble apparent, le rat héberge le leptospire et le répand par ses fèces et ses urines sur les aliments ou dans les eaux (eaux d'égouts, eaux de rivières, de mares, etc...) au contact desquelles la peau et les muqueuses de l'homme peuvent se trouver (égoutiers, baigneurs, etc...).

Chez le chien, la leptospirose ictéro-hémorragique se traduit par une hyperthermie, suivie d'hypothermie et par l'apparition

d'un ictère jaune safran souvent accompagné d'une gastro-entérite hémorragique. Cette maladie entraîne souvent la mort.

La maladie de Weill-Mathieu se caractérise par un syndrome méningé avec céphalées, des douleurs dans la nuque et le long de la moelle épinière. On relève encore des douleurs hépatiques, de l'hyperesthésie du globe oculaire, ainsi qu'un ictère jaune safran qui dure deux à trois semaines.

Rage.

Le rat est un réservoir de virus, et la prophylaxie sanitaire doit tenir compte de ce fait.

Trichinose.

Trichina spiralis, nématode de 2-3 millimètres, s'accouple dans l'intestin grêle du rat, du chat, du chien, du porc ou de l'homme.

Le cycle de l'évolution de *Trichina spiralis* ne s'effectuant complètement que chez le rat, la dératisation est la plus efficace des prophylaxies de la trichinose.

Lèpre.

La lèpre du rat et la lèpre humaine sont dues toutes les deux à des bacilles acido-résistants, mais différents. La première est due au bacille de Stéfansky, la seconde au bacille de Hansen.

On peut se demander si l'homme est sensible au bacille de Stéfansky. Un seul cas fut décrit par Marchoux. En effet, il retrouve sur un Haïtien, mort d'une pleurésie purulente un bacille acido-résistant, qui après plusieurs passages sur le rat, s'avère être le bacille de la lèpre murine.

Les rats peuvent encore être tenus pour responsables de la diffusion de nombreuses variétés de toxi-infections alimentaires, de la mélioïdose. Au sujet de cette maladie, Blanc et Balthazard ont montré que le bacille de Whitmore se propageait de rongeur à rongeur et de ce dernier à l'homme par l'intermédiaire des piqures de puce. Pour certains auteurs, les rats ne seraient pas étrangers à la propagation de la poliomyélite.

Après avoir brièvement esquissé le rôle du rat dans la dissémination des maladies contagieuses, il est facile de mesurer toute l'importance du problème de sa destruction.

CHAPITRE III

LUTTE CONTRE LES RONGEURS

Il est inutile d'insister sur l'intérêt que présente du point de vue de l'hygiène d'une part, du point de vue économique d'autre part, l'organisation d'une lutte méthodique et rationnelle contre les rongeurs. D'ailleurs, dès 1902, l'Association internationale de la lutte contre le rat faisait connaître le péril que représentait le rat, et s'efforçait de conjuguer sur le plan mondial tous les moyens d'éradication murinē. Malheureusement, ses louables projets ne furent pas entièrement mis à exécution.

Grâce aux efforts réalisés depuis quelques années par de nombreux services officiels, grâce à l'emploi de raticides nouveaux récemment mis au point, le problème de la dératisation connaît un regain d'actualité.

Pour être efficace, la lutte contre les rats devra tenir compte le plus possible des particularités de leur biologie, et être à la fois offensive et défensive.

Lutte défensive.

Elle repose sur l'application du système Rat-Proofing imaginé en 1907 par Grubbs et Holsendorf.

Ce système consiste à aménager les maisons, les navires de telle façon que les rats ne puissent y pénétrer. Ainsi, il est recommandé d'utiliser des matériaux très durs qui résistent aux dents acérées des rongeurs. Les trous et les ouvertures livrant passage aux canalisations seront comblés avec un mélange de ciment et de gravier, les soupiraux seront fermés de grillage métallique très résistant.

Il est indispensable de maintenir en très bon état les canalisations d'eaux usagées et les égouts.

Cette lutte défensive doit être complétée par la protection des denrées de toute nature. Il faut affamer le rat en mettant les aliments hors de sa portée, en évitant l'accumulation des déchets de cuisine, des immondices.

On peut rattacher à la lutte défensive l'emploi des ratifuges, qui est encore au stade expérimental. On désigne ainsi tout composé chimique exerçant sur les rats une action répulsive marquée. Des recherches sur cette question ont été entreprises aux États-Unis par le « Fish and Wildlife service ». Certains dérivés du trinitrobenzène et de l'acide dithiocarbamique se montrèrent doués d'un grand pouvoir répulsif vis-à-vis des rongeurs.

Lutte offensive.

Elle consiste à détruire directement les rats à l'aide des pièges, de « virus microbien », de toxiques solides ou gazeux.

Bien que les moyens de lutte soient très nombreux, aucun d'eux employé séparément ne se révèle souverain contre ces animaux particulièrement méfiants.

La capture à l'aide de pièges, de nasses n'est pas un moyen à grand rendement. Les toxiques gazeux ne peuvent être employés que dans les espaces susceptibles d'être clos hermétiquement; les plus utilisés sont l'anhydride sulfureux, la chloropicrine et l'acide cyanhydrique.

La méthode qui consiste à infecter les rats avec des microbes du genre salmonella (*S. enteritidis*, *S. typhimurium*) donne d'assez bons résultats. Cependant, les possibilités de transmission de l'affection à l'homme sont encore discutées, et il convient par conséquent de prendre certaines précautions.

L'empoisonnement par l'usage d'appâts toxiques est le procédé le plus communément employé. Quel que soit le poison choisi, il convient d'observer des règles fixes sous peine d'enregistrer des échecs :

- il est bon d'exciter l'appétit des rats par des appâts non toxiques avant la mise en place des appâts empoisonnés.
- la mise en place des appâts est capitale. Il faut éviter de déranger le rat de ses habitudes. Tout objet nouveau placé

sur son parcours habituel, éveille sa méfiance. Ce comportement appelé par Shorten « néophobie », se manifeste non seulement lorsqu'on modifie légèrement le passage familial du rat, mais aussi lorsqu'on change sa nourriture.

- le choix des appâts est aussi un facteur de succès. D'après les recherches expérimentales effectuées aux Etats-Unis, les meilleurs produits pour attirer les rats sont la pâte d'arachide, le lard fondu, la viande de bœuf hachée, les légumes et les fruits frais. L'encre d'imprimerie est aimée des rats ; une bonne méthode consiste à envelopper chaque appât dans un morceau de papier journal et confectionner une sorte de papillote. On peut encore ajouter aux appâts des substances attractives ou « appétants » telles que l'huile de maïs.

Pour vaincre la méfiance des rats devant les appâts empoisonnés on a essayé de préparer des produits pour poudrage. Dans ce cas, le toxique est mélangé à des poudres minérales inertes (kaolin, talc). Le rat entraîne le produit sur son pelage, ses pattes et l'absorbe lorsqu'il se lèche pour faire sa toilette. Ce procédé est indiqué dans les lieux où, par suite de l'abondance de la nourriture, le rat néglige les appâts.

Poisons utilisés.

Avant d'envisager l'étude des poisons à base d'anticoagulants, nous passerons très brièvement en revue les principaux produits utilisés pour la dératisation dont un certain nombre ont d'ailleurs gardé toute leur valeur.

- La scille maritime.

Elle s'utilise sous forme d'extraits ou en préparations diverses. Relativement inoffensive pour l'homme et les animaux domestiques, c'est un raticide de valeur. Malheureusement, son degré de toxicité est très variable.

- Le carbonate de baryum.

Absorbé en quantité suffisante, il est très dangereux pour les chiens, les chats et même les gros animaux.

- Le phosphore de zinc, l'arsenic, la strychnine sont des poisons dangereux, très toxiques pour l'homme.

— Les pâtes phosphorées présentent des dangers d'incendie par combustion spontanée.

— Le sulfate de thallium.

Pénétrant à travers la peau il peut entraîner des accidents chez l'homme et les animaux.

— Le gluco-chloral, utilisé par Guillaume, a donné quelques résultats satisfaisants.

Au début de la dernière guerre, l'augmentation des besoins en raticides justifia l'intensification des recherches et de nouveaux produits toxiques furent découverts. Citons parmi ceux-ci :

— le 2 chloro - 4 méthyl - 6 diméthylamino pyridine (Castrix).

Chez toutes les espèces animales, il détermine des symptômes typiques d'excitation du système nerveux central.

Il est particulièrement recommandable à l'égard des souris.

— le fluoroacétate de sodium ou composé n° 1080.

Utilisé en Amérique, ce produit est cent fois plus toxique que la strychnine et agit sur le système nerveux. Il peut entraîner des empoisonnements chez l'homme, très difficiles à soigner puisqu'il n'existe pas d'antidote.

— l'alphanaptylthiourée (Antu).

Cette combinaison a suscité de grands espoirs ; mais on s'est aperçu que son action spécifique est limitée au surmulot, et que la sensibilité des rats à ce poison varie avec l'âge et le sexe.

— le sel sodique de la N.p. chlôrophényldiazothiourée.

Ce produit, très voisin de l'Antu, paraît plus actif sur le rat.

A la suite d'essais très encourageants, J.-A. O'Connor recommanda d'utiliser les dérivés du Dicoumarol comme produits de dératisation. Les substances anticoagulantes à base de Dicoumarol sont à l'heure actuelle les raticides les plus récents. Nous verrons plus loin comment le Professeur Link découvrit dans le trèfle gâté (sweet clover) la coumarine, substance à odeur aromatique, qui se transformait en Dicoumarol.

Les anticoagulants agissent en provoquant chez le rat une maladie hémorragique. Link et ses collaborateurs mirent au point un dérivé du Dicoumarol :

3—(1 phényl-2 acétyl éthyl)—4 hydroxycoumarine.

Désigné d'abord sous le nom de composé n° 42, ce produit fut nommé par Link Warf.42, pour rappeler la "Wisconsin Alumni Research Foundation".

Plus récemment on a préparé en Suisse le G.23.133. Ce composé est très voisin du précédent. C'est le :

3—(1 p. chlorophényl-2 acétyl-éthyl)—4 hydroxycoumarine.

Parmi les raticides français, dérivés du Dicoumarol, nous pouvons citer :

— le Tomorin.

Constitué par une poudre de talc contenant 1 % de G.23.133, le tomorin agit par « contact ».

— le Coumatox.

C'est le poly-phényl-acétyl-éthane d'oxybenzopyrone.

Avant d'entreprendre d'une façon plus précise l'étude des raticides à base de Warfarine, il est indispensable d'envisager la coagulation sanguine et le rôle des anticoagulants.

DEUXIÈME PARTIE

LA COAGULATION SANGUINE

LES ANTICOAGULANTS

La coagulation est la prise en masse du sang, par transformation du fibrinogène soluble en un gel, la fibrine. Celle-ci forme un réseau enserrant les globules rouges dans ses mailles très fines. Cette transformation s'effectue sous l'influence de la thrombine, qui résulte de la combinaison de la prothrombine et de la thromboplastine. Cette dernière substance est un agent catalyseur contenu dans les globules blancs et les plaquettes sanguines. Il convient de faire remarquer que ces réactions ne s'effectuent qu'en présence de calcium.

La coagulation constitue le troisième temps de l'hémostase ; le premier temps pariétal est une vaso-constriction capillaire, le deuxième temps thrombocytaire consiste en la formation du clou plaquettaire ou thrombus blanc.

La difficulté de l'étude de la coagulation tient à la complexité du phénomène, au nombre considérable des théories émises pour l'expliquer et enfin, à la diversité de la nomenclature utilisée.

Dans cet exposé, nous nous attacherons à ne décrire que les faits contrôlés par l'expérience, admis par tous, et nous ne reten-

drons que les théories les plus classiques permettant de saisir plus facilement le mode d'action des anticoagulants.

Nous envisagerons successivement :

- 1° Le mécanisme de la coagulation sanguine. Les théories classiques et modernes ;
 - 2° L'étude analytique de la coagulation ;
 - 3° Les anticoagulants, le Dicoumarol, son mode d'action.
-

CHAPITRE PREMIER

MÉCANISME DE LA COAGULATION SANGUINE THÉORIES CLASSIQUES ET MODERNES

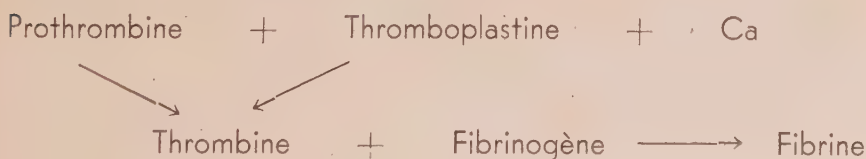
A. — THÉORIE CLASSIQUE

Les premières études scientifiques remontent à Alexandre Schmidt (1895) et à Morawitz (1905).

La coagulation résulte de la transformation du fibrinogène, solution soluble, en fibrine, gel insoluble sous l'influence de la thrombine, qui existe à l'état normal sous une forme inactive, la prothrombine. Cette réaction réclame la présence d'un activateur d'origine tissulaire ou plaquettaire, la thromboplastine qui a pour rôle essentiel d'activer la prothrombine en thrombine.

Arthur et Pages (1896) ont démontré que le Calcium ionisé était indispensable à cette activation.

Schéma de Morawitz.



Ce schéma, toujours valable à l'heure actuelle, montre clairement que la coagulation sanguine se passe en deux temps.

Depuis cinquante ans il ne s'est compliqué que du fait que les activateurs de la prothrombine ne se résument pas en la seule thromboplastine, et que les inhibiteurs de la coagulation sont susceptibles d'intervenir.

B. — AUTRES THÉORIES PRINCEPS

De nombreuses théories, s'écartant plus ou moins du schéma princeps de Morawitz, ont été publiées par différents auteurs. Nous ne citerons que les plus intéressantes.

Bordet et Delange supposent l'existence d'un prosérozyme ou substance mère de la prothrombine.

Howell introduit la notion d'inhibiteur physiologique représenté par l'héparine. La thromboplastine déclencherait la coagulation en neutralisant l'héparine circulante.

Nolf, qui s'écarte le plus du schéma classique, substitue aux conceptions enzymatiques, une conception purement physique. Pour lui, la coagulation sanguine est un phénomène purement plasmatique, qui s'opère en l'absence de cellules ou d'extraits tissulaires. Il estime qu'il existe dans le plasma sanguin privé de ses plaquettes, une enzyme protéolytique qui a un rôle essentiel. D'ailleurs, Parfentjer a isolé une globuline antihémophilique qui trouve un emploi en injections et applications locales.

Cette théorie uniciste s'oppose complètement aux théories dualistes plus universellement admises.

Remarque sur le rôle des plaquettes sanguines.

Ce rôle, considéré autrefois comme prédominant (théorie de Morawitz), doit, suivant la majorité actuelle des auteurs, être notablement réduit, ou même nié (théorie de Nolf).

Patek et Statson ont montré, en effet, que du sang débarrassé de ses plaquettes reste néanmoins actif pour produire la coagulation et lutter contre l'hémophilie. Cependant, à la lumière des théories modernes, nous verrons que les plaquettes sanguines contiennent un facteur indispensable à la coagulation sanguine. Si la

théorie uniciste de Nolf est en partie inexacte, elle montre que les protéines coagulantes sont des colloïdes en équilibre instable et qu'il existe une enzyme protéolytique. Le rôle de celle-ci a été bien mis en évidence par Wohlich (1939) et Astrup (1942).

C. — THÉORIES MODERNES

Nous savons, d'après le schéma de Morawitz, que le phénomène de la coagulation sanguine peut être divisé en deux stades :

- formation de la thrombine ;
- transformation du fibrinogène en fibrine.

Seul, le premier stade, qui est la thrombino-formation, apparaît de plus en plus complexe. La classique thromboplastine de Morawitz n'est pas le seul activateur de la thrombine ; il en existe beaucoup d'autres mis en évidence ces dernières années.

Les facteurs de la coagulation seraient en réalité multiples, très complexes et de nature chimique. Cohn estime qu'ils existeraient dans certaines fractions et sous-fractions du groupe des globulines plasmatiques.

C'est l'étude de ces globulines qui semble, en effet, devoir présentement permettre d'éclairer le problème. Les méthodes d'analyse des protéines plasmatiques du sang (électrophorèse, ultra-centrifugation, mesure de la pression osmotique, de la viscosité, des charges électriques, de la polarité optique des molécules constitutives) ont fait obtenir des renseignements précis sur la taille et la forme des molécules protéiques, leur différenciation étant basée sur ces caractères.

La séparation de ces protéines, très voisines les unes des autres, réalisant le fractionnement du plasma, a été exécutée par Cohn, à Boston. Patek et Statson, par analyse électrophorique, suivie de leur précipitation en solution aqueuse, à l'aide d'alcool. Cette méthode a permis l'isolement de six fractions, les fractions II et III ayant à leur tour été sous-fractionnées.

Le résumé de ces recherches apprend que le plasma contient environ 7 % de protéines. Près de 60 % de celles-ci sont de l'albu-

mine (sérine), 25 % du total sont des globulines (13,24 % globulines alpha et bêta, 11 % de globulines gamma). Le fibrinogène représente approximativement 7 % des protéines.

Les principaux facteurs du premier stade de la coagulation sont :

— un facteur plasmatique ou facteur antihémophilique. Globuline substance de Patek et Taylor.

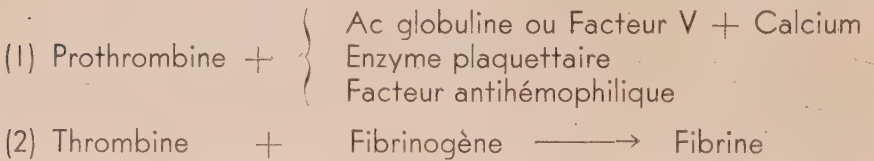
— le facteur V de Owren ou globuline accélératrice de Seegers.

Il est nécessaire à l'activation de la prothrombine. Son absence allonge le temps de Quick.

Ce facteur serait identique au facteur labile de Quick et disparaîtrait dans le sang conservé.

— un facteur plaquettaire ou enzyme plaquettaire de Quick (1947).

Le schéma de la coagulation sanguine se présente ainsi :



Ce schéma complexe, et peut être encore incomplet, a pu être édifié après analyse systématique des protéines plasmatiques du sang d'une part, et d'autre part après observation des différents syndromes hémorragiques que l'on rencontre en clinique.

CHAPITRE II

ÉTUDE ANALYTIQUE DE LA COAGULATION

Nous envisagerons dans ce chapitre les deux phases de la coagulation. Dans la première phase, nous nous attacherons à étudier plus spécialement la prothrombine. En effet, le Dicoumarol agit principalement en inhibant sa formation, ce qui entraîne une hypoprothrombinémie.

A. — PREMIÈRE PHASE DE LA COAGULATION

La prothrombine.

C'est une globuline, qui dans le fractionnement de Cohn par l'alcool méthylique à froid, se retrouve dans la fraction III 2. Seegers l'a purifiée et a montré qu'il s'agissait d'une glycoprotéine contenant 4,3 % d'hydrates de carbone.

La prothrombine est particulièrement instable, sans doute parce qu'il est difficile de se débarrasser de ses activateurs. Contrairement à ce que l'on avait pu croire pendant longtemps, elle ne se détruit pas dans le sang conservé ; aussi peut-on utiliser le sang conservé dans le traitement des hypoprothrombinémies. C'est le facteur d'Owren, thermolabile, qui disparaît dans le sang conservé.

Dosage de la prothrombine.

Le dosage de la prothrombine sanguine constitue encore aujourd'hui un problème difficile à résoudre. Les techniques classiques ont toutes a priori un défaut : ce sont des dosages indirects et le taux de prothrombine qu'ils indiquent n'est pas absolument réel.

Les deux principales techniques de dosage sont :

- la méthode de Warner-Brinkhous et Smith en deux temps.
- la méthode de Quick en un temps.

Le temps de Quick consiste à saturer du plasma citraté ou oxalaté par de la thromboplastine (extrait de cervelle de lapin) ; au moment où l'on ajoute une solution calcique la coagulation se produit en quelques secondes. Ce temps, très court, ne dépend que du taux de la prothrombine, taux que l'on déduit d'une courbe d'étalonnage, en estimant à 100 % celui de l'individu normal. Il y a hyperprothrombinémie quand le taux dépasse 120 %, hypoprothrombinémie quand il devient inférieur à 70 %. Le temps de coagulation n'est augmenté que lorsque ce taux descend au-dessous de 30 %.

Origine de la prothrombine.

La prothrombine a une origine hépatique. Elle est édifiée par les cellules du foie, à condition qu'elles soient saines, à partir des naphthoquinones et en particulier de la Vitamine K.

La source de la vitamine K est double :

- exogène (on en trouve dans l'alimentation).
- endogène (constituée par les bactéries intestinales, surtout les colibacilles).

Action du Dicoumarol sur la prothrombine.

Il s'oppose à la synthèse hépatique de la prothrombine en se substituant aux naphthoquinones à la faveur de similitude chimique. C'est en somme une action antivitaminique. Nous étudierons plus particulièrement les antivitamines dans le chapitre suivant.

Ainsi, la Vitamine K est indispensable à la formation de la prothrombine ; sa carence d'absorption intestinale, sa neutralisation par le Dicoumarol (antivitamine K) entraînent une hypoprothrombinémie. Notons que l'absorption intestinale de Vitamine K réclame la présence de sels biliaires. Selon Quick, l'hypoprothrombinémie dosée lors d'ictère, est due à l'absence de sels biliaires dans l'intestin.

La thromboplastine.

Nous avons déjà vu que ce n'était qu'un activateur de la prothrombine qui n'agit qu'en présence de Calcium ionisé. Il se trouve très répandu dans tous les tissus de l'organisme. La thromboplastine est un complexe lipo-protéique, formé d'un composant de nature lipoïdique, la céphaline thermostable et d'un composant de nature protéique, thermolabile.

Autres activateurs de la prothrombine.

Nous nous bornerons à les rappeler, puisque nous les avons déjà évoqués plus haut.

Ce sont :

- le facteur V ou anticorps globuline,
- le facteur antihémophilique,
- le facteur plaquettaire.

B. — DEUXIÈME PHASE DE LA COAGULATION

Cette deuxième phase, admise par tous les auteurs, consiste en la transformation du fibrinogène en fibrine sous l'influence de la thrombine.

La thrombine.

Elle agit à la façon d'une enzyme pouvant transformer un grand nombre de fois son poids de fibrinogène. Cette activation se fait en l'absence de calcium. Il existe une relation directe entre le

temps de coagulation d'une solution standard de fibrinogène et la concentration en thrombiné. On a pu définir une unité thrombique.

Le fibrinogène.

C'est une globuline qui coagule entre 54° et 56° C., et qui est précipitable par le chlorure de sodium. Sa synthèse se fait en partie au niveau du foie. Dans le fractionnement de Cohn, le fibrinogène se trouve dans la fraction I.

CHAPITRE III

LES ANTICOAGULANTS LE DICOUMAROL ET LES ANTIVITAMINES K

Dans la théorie classique de la coagulation sanguine, nous avons vu que la formation hépatique de la prothrombine dépendait de l'approvisionnement en Vitamine K. Cette vitamine se trouve donc être à la base même du phénomène de la coagulation sanguine. Sa carence prédispose aux hémorragies.

Avant d'envisager plus en détails l'avitaminose K, le rôle et le mécanisme d'action des antivitamines K du type Dicoumarol, il est utile de rappeler quelques généralités sur les Vitamines K.

A. — LES VITAMINES K

Quelques dates importantes jalonnent les études consacrées aux Vitamines K :

- 1929 - Dam observe des hémorragies de la peau et des muqueuses de l'appareil digestif chez des poulets nourris sans lipoïdes.
- 1934 - Dam découvre la carence en Vitamine K des poulets.
- 1936 - DAM constate que, dans les cas de carence en Vitamine K, le taux de prothrombine du sang est abaissé.

1939 - Karrer isole la Vitamine K1 à partir de la luzerne.

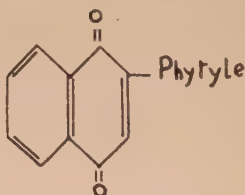
Doisy isole la Vitamine K2 à partir de la farine de poisson en putréfaction.

1939 - Fieser et Almquist exécutent la synthèse de la Vitamine K.

Propriétés chimiques.

La vitamine K1, C₃₁ H₄₆ O₂, est la 2 méthyl-3 phytyle- 1-4 naphtoquinone- α phylloquinone.

Formule Vitamine K1



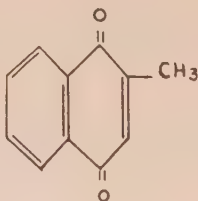
C'est une substance jaune et visqueuse, facilement soluble dans les huiles, insoluble dans l'eau. Elle est sensible à la lumière, aux acides forts, aux oxydants. On en trouve dans les feuilles vertes de certains végétaux (marronniers, trèfle, luzerne).

— La vitamine K₂, C₄₁H₅₆O₂, est la 2 méthyl-3 squalényl-1-4 naphthoquinone.

C'est une substance cristallisée jaune dont la solubilité est analogue en tous points à celle de la Vitamine K1:

La Vitamine K2 se trouve à l'état normal chez certains microbes.

— La 2 méthyl 1-4 naphtoquinone (ou menadione) est la vitamine K synthétique.



mieux toléré, plus maniable, qui peut être employé en thérapeutique.

Carence en Vitamine K.

L'hypovitaminose K peut se voir attribuer plusieurs causes :

— Carence d'apport lorsque l'alimentation est pauvre en Vitamine K1.

— Carence d'utilisation lorsque la Vitamine, qui se trouve dans le tube digestif, ne peut être résorbée par la muqueuse intestinale. On sait, en effet, que les Vitamines K1 et K2 ne peuvent être résorbées qu'en présence de sels biliaires en quantité suffisante.

— Insuffisance de synthèse qui s'effectue dans l'organisme au niveau de l'intestin, sous l'influence des fermentations et des putréfactions alimentaires.

La carence en Vitamine K se manifeste biologiquement par une chute du taux de prothrombine, cliniquement par des troubles de la coagulation avec hémorragies spontanées.

On rencontre également une hypovitaminose K lorsque le taux de prothrombine se trouve influencé par les substances chimiques, telle que la Dicoumarine.

Nous étudierons le Dicoumarol, le mécanisme d'action des anti-vitamines K, afin de mieux saisir la pathogénie de l'intoxication par le Warf.⁴²

B. — LA MALADIE DU MÉLILOT GÂTÉ ET LA DÉCOUVERTE DE LA DICOUMARINE

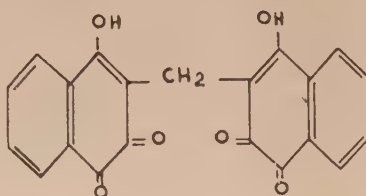
La maladie du mélilot gâté, « Sweet Clover Disease », fut découverte en 1922 dans le Dakota du Nord.

Atteignant principalement les jeunes bovins qui ont préalablement absorbé du mélilot gâté ou mal conservé, cette maladie, bien étudiée entre 1926 et 1931 par Roderick, se traduit par des hémorragies internes spontanées. Celles-ci peuvent survenir quinze jours après le début de l'ingestion de fourrage avarié.

On pensait, en 1939, que la « Sweet Clover Disease » était une avitaminose K, la Vitamine K se détruisant pendant la conservation du trèfle.

Certains auteurs se rallièrent à l'hypothèse d'une intoxication, et cherchèrent à isoler le principe toxique du trèfle moisi.

En 1941, K. P. Link (professeur de Biochimie à la Station expérimentale de Wisconsin) isole le principe actif : le Dicoumarol ou méthylène 3-3'-bishydroxy-4-4' coumarine, formé à partir de la coumarine.



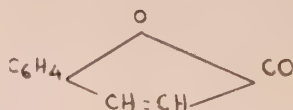
L'hypothèse carentielle restait néanmoins valable ; en effet, selon Owermann les animaux sont plus sensibles à l'intoxication par le Dicoumarol si leur alimentation est carencée en Vitamine K.

Les auteurs américains démontrent que l'intoxication par le Dicoumarol entraîne une chute du taux de prothrombine plasmatique. On guérit la maladie si l'on fait ingérer aux bovins de l'alphalpa, très riche en Vitamine K.

Etude chimique.

Le Dicoumarol est la 3,3' Méthylène - bis - 4 hydroxy-coumarine. La coumarine, principe actif du mélilot, de la fève de Tonka est la lactone de l'acide orthoxycinnamique ou acide coumarique.

Formule de la coumarine :



On prépare synthétiquement la coumarine par la méthode de Perkin. Dans ce procédé, on chauffe pendant quelques heures trois parties d'aldéhyde salicylique et cinq parties d'anhydride acétique, en présence de quatre parties d'acétate de sodium fondu. Il y a formation d'acide acétylcoumarique, qui par perte d'une molécule d'eau donne la coumarine.

La coumarine est une substance cristalline, blanche, d'odeur agréable.

Mode d'action.

Depuis les recherches de Quick (1937), on sait que l'action anti-coagulante du Dicoumarol et de ses dérivés consiste dans l'inhibition de la formation de prothrombine dans le foie, en se substituant à la Vitamine K.

Les coumarines sont des substances qui agissent à la façon « d'anti-vitamines K ». S'opposant par compétition à la Vitamine K qui est nécessaire à la synthèse hépatique de la prothrombine, elles possèdent des propriétés chimiques leur permettant d'entrer à la place de la vitamine dans la série des réactions qui président à la synthèse de la prothrombine.

La comparaison de la clé et de la serrure (Fischer) exprime ce fait de façon imagée. Si l'on assimile la Vitamine K à une clé compliquée, exactement construite pour s'adapter dans une serrure de précision, la coumarine apparaît comme une clé suffisamment semblable à la précédente pour pouvoir être introduite dans la serrure, mais néanmoins incapable d'en faire jouer le mécanisme délicat.

En France, Meunier et Mentzer étudient le Dicoumarol. Deux milligrammes en suspension huileuse administrés « per os » à des lapins entraînent en 48 heures une hypoprothrombinémie très marquée. D'abord de 50 % au-dessous de la normale, la chute s'accroît dans les jours suivants, demeure stationnaire jusqu'au sixième, septième jour et disparaît entre le dixième et le douzième jour.

Dès lors, on peut considérer le Dicoumarol comme une anti-vitamine K. C'est d'ailleurs à ce propos que le mot fut prononcé pour la première fois en France.

C. — MÉCANISME D'ACTION DES ANTIVITAMINES K DANS LE PHÉNOMÈNE DE LA COAGULATION SANGUINE

Comme nous l'avons montré au chapitre précédent, la théorie de la coagulation sanguine a subi, ces dernières années, un développement très complexe, basé principalement sur les travaux de Owren, Quick, Seegers, Koller, etc...

Dam et Söndergaard, en 1948, démontrent que la prothrombine n'est que le seul facteur qui est touché lorsque la Vitamine K fait défaut.

Les récentes théories de la coagulation sanguine maintiennent encore la division du processus en deux temps :

- formation de la thrombine,
- transformation du fibrinogène en fibrine.

Les expressions thromboplastine et prothrombine sont encore employées, mais on croit que la thromboplastine n'agit pas directement sur la prothrombine, mais sur la proconvertine qui devient active sous forme de convertine. Aidée par l'accélérine la convertine transforme la prothrombine en thrombine. L'accélérine dérive de la proaccélérine, sous l'influence de la thrombine.

Le manque de Vitamine K agirait à la fois sur la prothrombine, et sur la proconvertine. C'est l'étude des antivitamines qui a permis aux chercheurs d'analyser plus complètement les phénomènes biologiques.

Les antivitamines - Définition - Mode d'action.

Ce sont des antagonistes spécifiques, compétitifs des vitamines. Les antivitamines agissent en déplaçant ces dernières, troublant ainsi l'activité d'enzymes dont les vitamines sont les coenzymes. L'interruption des chaînes métaboliques a des répercussions profondes ; on a des perturbations dans la biosynthèse de produits essentiels du métabolisme.

Nous pouvons nous représenter schématiquement le métabolisme, constitué par de nombreuses chaînes, couplées et synchronisées ; si l'un des anneaux vient à se rompre, la chaîne est interrompue et le métabolisme est bloqué.

En 1940, D. D. Woods démontre que l'acide para-amino-benzoïque, facteur de croissance vitaminique pour les microorganismes est responsable du blocage de l'action du prontosil ou sulfanilamide. C'est le premier couple vitamine-antivitamine. Les deux partenaires du couple ont une structure et une configuration très voisines. Ainsi, l'antagoniste de la vitamine déplace cette dernière et se substitue à elle, tout comme si l'organisme vivant commettait une erreur biochimique.

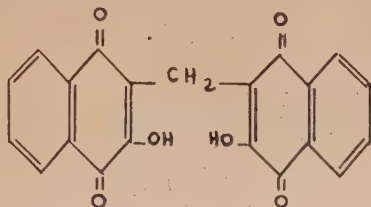
Le principe du couple Vitamine-Antivitamine étant admis, il s'en suit logiquement que pour toute vitamine, il existe une anti-

vitamine correspondante. Ainsi, pour la Vitamine K nous avons déjà vu que l'antivitamine correspondante était le Dicoumarol.

Les antivitamines K.

La première antivitamine K est le Dicoumarol, synthétisée par Link. Ce n'est pas la seule substance entraînant une réduction de « l'activité de la prothrombine ».

P. Meunier mit au point une substance qui abaisse le taux de prothrombine : le diphticol ou méthylène 3-3' bis-oxy - 2 naphtoquinone.



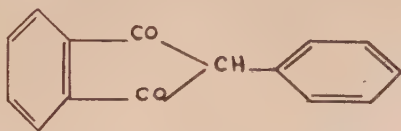
Parmi les autres substances synthétiques à action antivitaminique K, signalons encore :

— le Tromexan (3-3' carboxyméthylène - bis - 4 hydroxycoumarine).

Son action antivitaminique est rapide et prolongée.

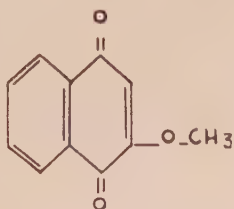
— le Coumachlor.

— le phényl-indanédione.



Remarquons que la structure de ce dernier ne contient pas exactement le groupement naphthoquinone.

— Parmi les produits naturels abaissant le taux de prothrombine, nous pouvons citer le méthoxy-2 naphthoquinone 1-4.



Toutes ces antivitamines K ont une action hypoprothrombinémique plus ou moins grande. L'activité est en rapport avec la faculté d'élimination.

Pathogénie de l'intoxication par les antivitamines K.

On pensait que les anticoagulants du type Dicoumarol, à cause de leur structure caractéristique, remplaçaient la Vitamine K et empêchaient le métabolisme de la prothrombine. Un sérieux doute naquit à l'égard de cette théorie du remplacement, lorsqu'on démontra que les hypoprothrombinémies produites lors de carence en Vitamine K, et lors d'intoxication par le Dicoumarol n'étaient pas absolument identiques.

C'est ainsi que Dam et Söndergaard (1948), par l'étude des mélanges de plasma de poulets carencés en Vitamine K et de poulets intoxiqués par le Dicoumarol, établirent que non seulement les plasmas dicoumarolés manquaient de prothrombine, mais encore d'un autre facteur protéique indéterminé capable d'activer la coagulation plasmatique. Chez les poulets carencés en Vitamine K, ou traités par le Dicoumarol, le diphticol ou le phényl-indanédione, le plasma des animaux est déficient en prothrombine, et altéré sous le rapport d'un autre constituant plasmatique, le facteur Kappa.

Les antivitamines K, en plus de l'action sur la prothrombine, possèdent des propriétés inhibitrices par rapport à des mécanismes biochimiques dont nous ne connaissons pas encore la nature exacte.

En résumé, nous pouvons dire :

- 1° qu'il est impossible de démontrer que les effets anticoagulants du Dicoumarol sont réversibles si l'on administre des préparations à base de Vitamine K ;
- 2° que l'action du Dicoumarol est très complexe et difficilement superposable à une avitaminose K.

Néanmoins, le problème des antivitamines mérite des études approfondies car celles-ci constituent un précieux moyen d'investigation du métabolisme, et sont le point de départ de nombreuses recherches biologiques et biochimiques d'une importance considérable.

TROISIÈME PARTIE

LES RATICIDES A BASE D'ANTICOAGULANTS LE WARF.42

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

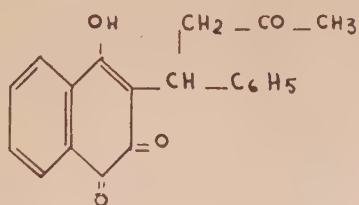
CHAPITRE PREMIER

LE WARF.42 ET SES DÉRIVÉS

LE WARF.42

Le 3-(1 phényl-2 acétyl-éthyl)-4 hydroxycoumarine ou Warf.42 ou Warfarine est un corps cristallisé, incolore, inodore, insipide. Son point de fusion est de 161°. Sa solubilité dans l'eau est faible, mais son sel sodique est aisément soluble.

Formule chimique.



Toxicité.

En expérimentant sur le rat blanc, Hayes et Gaines, démontrèrent qu'une dose totale de Warf.42 de 5 mg./kg., administrée par doses fractionnées de 1 mg./kg. par jour est capable de tuer en deux à douze jours au moins 90 % des animaux empoisonnés. Par contre, les rats résistent à une dose unique de 50 mg./kg. de Warf.42.

Ainsi, on peut distinguer une toxicité chronique et une toxicité aiguë, les doses mortelles variant dans les proportions de 1 à 10.

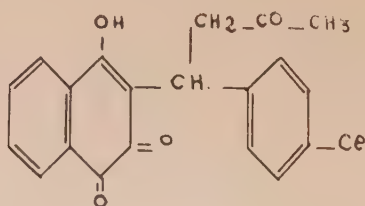
Pour Reiff, la dose nécessaire pour tuer le rat blanc par intoxication aiguë serait de 60 mg./kg.

Dans nos expériences faites avec des surmulots, nous avons trouvé une dose létale de 40 mg./kg. avec le Warf.42.

LE G.23.133

Ce corps, chimiquement très voisin du précédent, est le 3-(1 p. chlorophényl 2 acétyl-éthyl) 4 hydroxycoumarine.

Formule chimique.



Toxicité.

Il faut environ 900 mg./kg. selon Reiff, pour tuer le rat blanc par intoxication aiguë.

Par contre, la toxicité chronique serait sensiblement la même pour ces deux raticides : 0,5 à 1 mg./kg. et par jour.

TRAVAUX AMÉRICAINS

G. Crabtree, après avoir expérimenté avec le Warf.42, essaya de mélanger ce produit avec un autre anticoagulant : le 2-pivalyl-1-3 indanédione.

Ce composé exerce une action destructive sur les capillaires sanguins.

Les résultats expérimentaux prouvèrent que le Warf.42 employé seul avait une plus grande valeur raticide que le mélange à parties égales de Warf.42 et de 2-pivalyl-1-3 indanédione, ou que ce dernier produit employé seul.

Le tableau suivant résume les expériences de G. Crabtree :

Substance utilisée	Dosage en mg./kg. pendant 5 jours consécutifs	Nombre de rats nourris	Nombre de rats tués	Nombre de jours de survie
Warf.42	5	10	10	5-7
2-pivalyl-1-3 indanédione.	5	10	6	5-8
Mélange ââ de : 2-pivalyl- 1-3 indanédione et de Warf.42	5	10	8	5-9
Dicoumarol	30	10	0	

CHAPITRE II

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

Les surmulots sur lesquels nous avons expérimenté ont été capturés avec des nasses dans les égouts de la ville de Lyon. Extraits de la nasse, les rats immobilisés au moyen de longues pinces à forcipressure, sont intoxiqués avec des doses précises de Warf.42. Afin de faciliter la déglutition, le raticide est mélangé à une petite quantité d'huile d'olive.

Une légère anesthésie préalable nous a permis de peser les rats avant leur intoxication.

Après injection du poison, les rats sont placés dans une cage avec une nourriture suffisante à base de pommes et de pain.

OBSERVATION I

Rat mâle intoxiqué, le 14 décembre 1951, à 11 heures, avec **20 cgr.** de Warfarine.

Mort dans la nuit du samedi 15 au dimanche 16.

Lésions :

- Œdème pulmonaire.
- Congestion généralisée.
- Sang incoagulé dans la cage thoracique.

OBSERVATION II

Rat femelle intoxiquée, le 14 décembre 1951, à 11 heures, avec **10 cgr.** de Warfarine.

Mort dans la nuit du samedi 15 au dimanche 16 décembre.

Lésions :

- Hémorragie thoracique.
- Congestion généralisée.

OBSERVATION III

Rat femelle intoxiquée, le 19 février 1952, avec **10 cgr.** de Warf.42.
Mort le 20 février, en fin d'après-midi.

Lésions :

- Œdème pulmonaire.
- Hémorragie thoracique.

OBSERVATION IV

Rat mâle pesant 280 grammes.

Ingestion, le 19 février 1952, de **5 cgr.** de Warfarine.

Nous procédons au calcul du temps de coagulation. Le prélèvement de sang se fait après section de la queue.

- sur le rat sain 4'30".
- 3 heures après l'intoxication 4'30".
- quelques heures avant la mort pas de coagulation.

A ce moment, nous recueillons par ponction cardiaque un sang clair, complètement délavé. Sur un étalement sanguin, nous faisons une coloration au May-Grünwald-Giemsa.

Le rat est mort le 22 février 1952, à 12 heures.

Lésions :

- Poumon blanc avec taches hémorragiques.
- Foie jaunâtre friable.
- Sang hémolysé.

Étalement sanguin (fig. A).

- Anisocytose.
- Polychromatophilie.
- Présence de corps de Joly.

Notons que l'on trouve dans les globules rouges des inclusions du genre Grahamella.

Afin de vérifier si nous avons affaire à des parasites, nous injectons en sous-cutanée 1 cc. d'exsudat thoracique à un rat blanc.

Le rat inoculé le 22 février reste vivant.

Sur un étalement sanguin coloré au Giemsa nous retrouvons dans les globules rouges les inclusions suspectes. Ces dernières paraissent normales dans le sang des rats.

OBSERVATION V

Rat femelle pesant 245 grammes.

Intoxiquée le 21 février avec **10 cgr.** de Warfarine.

Mort le 23, à midi.

A 11 heures, l'animal agonisait et nous avons pu faire une numération globulaire :

Globules rouges : 22.800.

Globules blancs : 2.560.000.

Les mouvements respiratoires étaient de 68-72 à la minute.

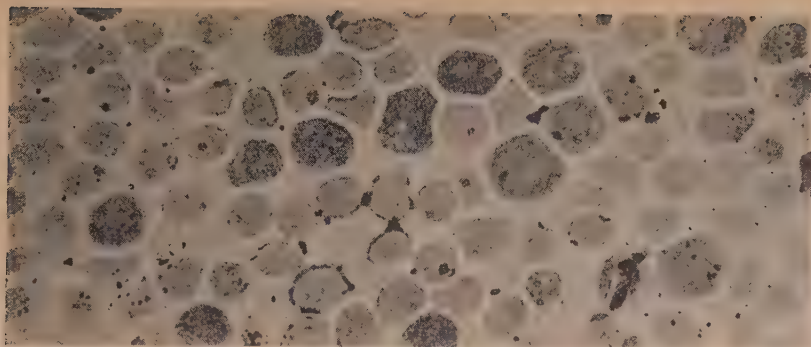


Fig. A.

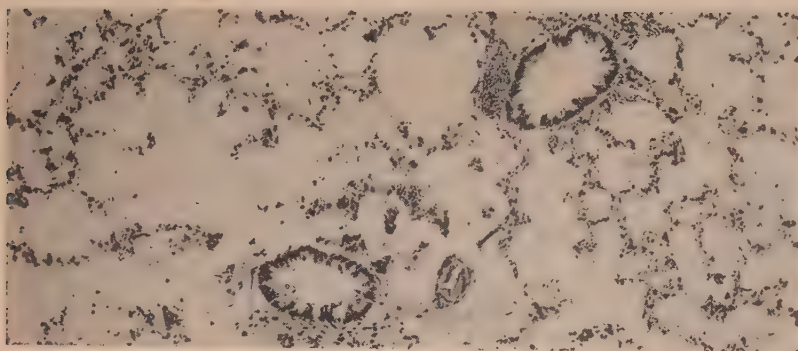


Fig. B.

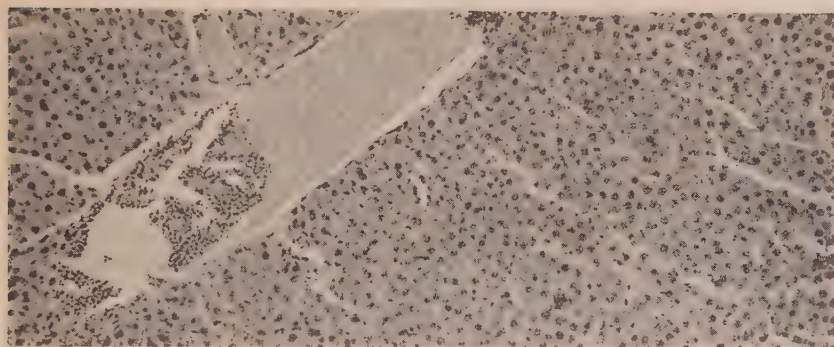


Fig. C.

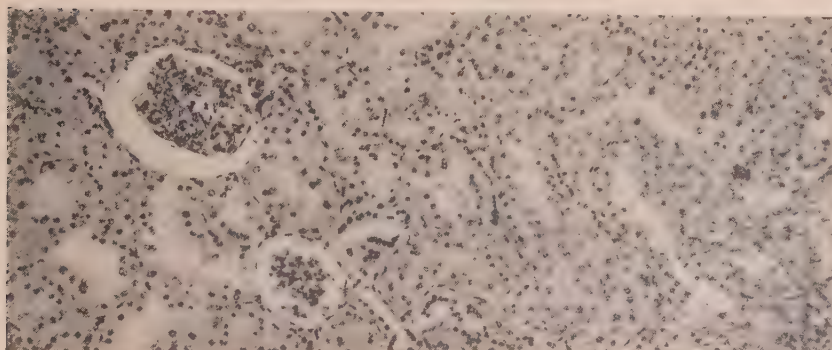


Fig. D.

Examens pratiqués :

Étalement sanguin :

- Globules rouges anormaux.
- Anisocytose.
- Polychromatophilie.

Autopsie :

- Sang de couleur pâle dans le thorax.
- Poumon blanc avec œdème et hémorragie.
- Placards hémorragiques sur les muscles du thorax et des cuisses (jusqu'au jarret).
- Hémorragie sous-cutanée.
- Foie dégénéré.

OBSERVATION VI

Rat mâle pesant 335 grammes.

Intoxiqué, le 14 mars 1952, avec **2,5 cgr.** de Warf.42.

Mort dans la nuit du 18 au 19.

Lésions :

- Hémorragie thoracique.
- Poumon blanchâtre avec de larges taches hémorragiques allant en profondeur.
- Foie jaune, très pâle, friable avec de nombreux petits points rouges.

Nous pratiquons une ponction vésicale afin de rechercher l'hémoglobine dans l'urine. La réaction à la teinture de Gaïac est positive.

OBSERVATION VII

Rat femelle pesant 310 grammes

Intoxiquée, le 14 mars, avec **2,5 cgr.** de Warf.42.

Mort le 19 dans la matinée.

Lésions :

Nous retrouvons les mêmes lésions.

Sur une coupe microscopique, colorée au M.G.G., nous voyons les hémorragies autour des bronchioles (voir fig. B).

OBSERVATION VIII

Rat mâle pesant 215 grammes.

Intoxiqué, le 1^{er} avril, avec **1 cgr.** de Warfarine.

Mort le 4 avril au matin.

Lésions :

- Hémorragie au niveau des gencives et du flanc.
 - Œdème pulmonaire.
 - Rein. En surface on trouve un piqueté rougeâtre.
 - Foie jaunâtre.
 - Estomac. Sang en abondance à l'intérieur.
- Nous ne constatons pas d'hémorragie thoracique.

OBSERVATION IX

Rat mâle pesant 245 grammes.

Intoxiqué, le 1^{er} avril, avec 1 cgr. de Warf.42.

Mort dans la nuit du 5 au 6 avril.

Lésions :

- Au niveau du flanc, dans le tissu conjonctif sous-cutané, on trouve un hématome de la grosseur d'un petit pois.
- Hémorragies sous-cutanées et intramusculaires au niveau du psoas et des cruraux.
- Foie jaunâtre avec un piqueté rouge.
- Reins avec suffusions sanguines.
- Poumon : atélectasie. Un lobe entièrement rouge.
- Estomac. Sang à l'intérieur.
- Hémorragies au niveau de l'appareil génital.

Une numération globulaire faite pendant l'agonie donne 2.420.000 globules rouges au mmc.

Une coupe microscopique du foie montre des lésions hémorragiques, et des zones de dégénérescence (fig. C).

Sur une coupe microscopique du rein, on remarque les hémorragies (fig. D).

OBSERVATION X

Rat mâle pesant 230 grammes.

Intoxiqué, le 7 avril, avec 1 cgr. de Warfarine.

Mort, le 11 avril à midi.

Lésions :

- Hémorragie thoracique.
- Poumons avec taches hémorragiques.
- Sang au niveau de la muqueuse buccale.

Nous avons pu observer le rat pendant son agonie. Il était réfugié dans un coin de sa cage, le dos rond, la tête basse ; sa respiration était très accélérée. Notons encore que son pelage était ébouriffé.

L'intoxication par les anticoagulants n'entraînent jamais de crampes, de tremblements, attitudes qui éveillent la méfiance des membres de la tribu.

OBSERVATIONS XI, XII, XIII

Nous avons intoxiqué, le 26 avril, trois jeunes surmulots pesant entre 45 et 50 grammes avec une infime quantité de Warf.42 placée sur des pommes coupées en morceaux.

Les rats 11 et 12 sont morts le 30 avril, soit quatre jours après l'intoxication. Les lésions, très marquées, sont voisines de celles que nous avons déjà signalées.

Le rat 13 est mort le 1^{er} mai, soit cinq jours après l'empoisonnement.

OBSERVATIONS XIV, XV, XVI

Ces trois jeunes surmulots de 70-80 grammes sont placés dans une cage divisée en deux loges. Dans une loge, nous plaçons les rats 15 et 16 ; nous ajoutons 2 cgr. de Warfarine à la nourriture et 2 cgr. à leur eau de boisson. Le rat 14, placé dans la loge voisine, n'est pas intoxiqué.

Le rat 15 est mort en dix jours, le rat 16 en treize jours. Quant au rat témoin il est mort douze jours après sa mise en cage. Sans doute a-t-il pu absorber un peu de nourriture empoisonnée, prise dans la loge voisine, à travers le grillage.

Autopsie :

Rat 16 :

- Hémorragie pulmonaire très abondante.
- Hémorragies au niveau du flanc, de la région axillaire.
- Poumon : hémorragies de 1/2 à 1 cm. localisées au lobe diaphragmatique gauche. Le lobe cardiaque est très touché.
- Foie jaunâtre avec piqueté rouge, très friable. On trouve sur le foie un nodule de 3 millimètres contenant du sang hémolysé, noirâtre.

Rat 14 :

- Seul le foie est plus ou moins nécrosé. On ne retrouve pas d'hémorragie pulmonaire.

Observations faites sur les Chats

OBSERVATION I

Chatte noire : 10 jours à 6 centigrammes : 60 centigrammes.

9^e jour : inappétence. Vomissement.

10^e jour : la chatte ne mange plus.

11^e jour : l'animal est sacrifié.

Autopsie :

- Tache hémorragique grande comme une pièce de 5 francs sur l'épiploon. Au centre, un petit caillot gros comme une lentille.
- Numération globulaire : hématies : 7.440.000.
- Dégénérescence granulo-graisseuse du foie.
- Foie muscade.

OBSERVATION II

Chat noir et blanc : intoxiqué le 19 mars 1953 avec 50 centigrammes de Warfarine.

Intoxiqué le 23 mars 1953 avec 100 centigrammes.

Le 24 mars 1953, l'animal est abattu ; il vomit.

Le 27 mars 1953, il est sacrifié.

Autopsie :

- Dégénérescence du foie.
- Maigreur.

Bien que le Warf.42 soit mortel pour les animaux domestiques à très forte dose, il peut cependant être utilisé pour la dératisation. En effet, il est fort improbable que les animaux domestiques absorbent le poison à doses répétées.

Dans nos expériences pratiques de dératisation avec le Warf.42 nous n'avons jamais relevé des cas d'intoxication d'animaux.

INTOXICATION HUMAINE :

Tentative de suicide avec la Warfarine

Il est peut-être intéressant de relater ici un cas d'intoxication humaine avec la Warfarine. Ce cas fut communiqué par Holmes et Love, de l'U. S. Naval Hospital.

Un sujet de race blanche, âgé de 22 ans, est hospitalisé le 4 avril 1951. Il déclare qu'en raison d'une dépression provoquée par son incorporation dans l'Armée, il a tenté de se suicider en absorbant de la Warfarine, nouveau poison pour les rats. C'est ainsi qu'entre le 26 et le 31 mars, soit en six jours, il a absorbé 113 grammes de raticide contenant 567 milligrammes de Warfarine pur.

Il n'a noté aucun effet nocif jusqu'à 48 heures avant son admission, moment où il commença à ressentir des douleurs dans le dos, dans la région des reins et une douleur abdominale généralisée. Le jour précédant son admission, il a eu des épistaxis intermittents, d'assez longue durée.

L'examen clinique à l'admission révèle que le jeune homme est atteint d'une grande dépression nerveuse. Le pouls est à 130, la pression sanguine est de 16/10. On note des pétéchies sur les épaules, la cage thoracique, les bras, le ventre et à l'intérieur des cuisses. Les pupilles sont dilatées, les conjonctives injectées. On entend un souffle systolique non propagé dans la région apicale. Le temps de coagulation de Lee-White est de 35 minutes.

On trouve de l'albumine et des hématies dans l'urine. Il y a une très forte hypoprothrombinémie.

Le traitement consiste en une transfusion de 500 cc. de sang frais et une injection intra-veineuse de 72 mgs de Vitamine K.

Le 6 avril, les symptômes n'avaient guère changé. On remarque du sang dans les excréments ; l'urine est très acide et hémorragique. On administre de la Vitamine K et du bicarbonate de soude pour acidifier les urines.

Le 7 avril, les douleurs abdominales et dorsales avaient disparu, mais les pétéchies étaient encore présentes. Les selles, de couleur brune, normales ne contenaient plus de sang. Une nouvelle transfusion de sang frais est pratiquée ; de plus, on injecte 144 mgs de Vitamine K par voie intraveineuse en deux doses égales.

Le 8 avril, la pression sanguine redevient normale : 12/7,5. Le temps de coagulation de Lee-White est descendu à 11 minutes.

Entre le 9 et le 13 avril, les pétéchies disparaissent, l'urine est claire et normale ; on peut toutefois retrouver quelques très rares globules rouges au microscope. Durant toute la maladie, le sujet n'eut d'autres symptômes que ceux existant lors de son admission, et il n'eut aucune souffrance.

Ce cas d'empoisonnement par la Warfarine est très intéressant et démontre que le traitement de l'intoxication serait vraisemblablement suivi de succès, le cas échéant.

CONCLUSIONS

I. — Selon O'Connor, le raticide idéal doit avoir les propriétés suivantes :

1° Il doit être sûrement efficace en petite quantité dans les appâts, de sorte que les rongeurs ne détectent pas sa présence ;

2° L'appât empoisonné ne doit pas mettre la méfiance des rats en éveil, afin de pouvoir écarter l'appâtage préalable ;

3° La mort doit se produire d'une façon telle que les rats survivants ne deviennent pas méfiants et qu'ils continuent à manger l'appât jusqu'à ce que, eux aussi, meurent ;

4° Le poison doit être spécifique de l'espèce, à moins que son emploi puisse être rendu sans danger pour l'homme et les animaux domestiques par l'emploi d'autres moyens.

II. — Les raticides à base d'anticoagulants répondent assez bien à ces quatre propriétés.

III. — Actifs à très faible dose, le Warf.42 et ses dérivés peuvent être utilisés sans trop de danger pour les animaux domestiques et pour l'homme. En provoquant des hémorragies mortelles, les anticoagulants tuent sans engendrer des symptômes susceptibles d'éveiller la méfiance des rongeurs.

IV. — Toutefois, il ne faut pas perdre de vue que toute campagne de dératisation doit comporter plusieurs traitements successifs ; en effet, le rat est très prolifique et les possibilités de réinfestation sont toujours à redouter.

V. — On ne saurait trop insister par ailleurs sur la nécessité d'une lutte rationnelle, organisée avec soin sur de grands espaces, afin de détruire tout foyer d'infestation.

VI. — Enfin, il convient de souligner que les résultats excellents obtenus avec les raticides à base d'anticoagulants ne doivent pas faire négliger l'application des mesures défensives. C'est le complément indispensable de toute dératisation, qui veut être efficace.

Vu :

Le Directeur
de l'Ecole Vétérinaire de Lyon,
L. JUNG.

Le Professeur
de l'Ecole Vétérinaire,
BRION.

Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
GABRIELLE.

Vu et permis d'imprimer,
Lyon, le 15 Juin 1953.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
André ALLIX

BIBLIOGRAPHIE

- BASERGA (A.). — Le antivitaminie dal punto di vista della patologia e della clinica. Convegno sulle vitamine. Milano, 12-16 Aprile 1953.
- CRABTREE (D.-G.). — Soap and sanitary chemicals. Activité raticide du Warf. 42. Février 1950.
- DAM (H.). — Vitamins and antivitaminas in blood coagulation. Convegno sulle vitamine. Milano, 12-16 Aprile 1953.
- DIAGNE (A.), MICHEL (L.), KOITE (P.), VEYRET (D.). — Sur l'emploi des dérivés de la dicoumarine à Dakar. Semaine des Hôpitaux, 1952, n° 78.
- FERRANDO (R.). — Antivitaminas et nutrition des animaux domestiques. Revue de pathologie comparée, août-septembre 1949, p. 579-590.
- GIRARD et CHAVANNE. — Lutte contre les rongeurs. Revue du Corps de Santé Militaire, 1952, tome VIII, n° 2, p. 180-211.
- LEBEAU et COURTOIS. — Traité de Chimie biologique.
- MARCENAC. — Coagulants et anticoagulants du sang. Revue Médicale Vétérinaire d'Alfort, octobre 1947, p. 458-466.
- MEUNIER (P.). — Les antivitaminas. Fortschr. der Chemie organischer Naturstoffe, 1952, IX, p. 88-113.
- MEUNIER (P.), HINGLAIS (H.), BOVET (D.). — Avitaminose K et 2-méthyl-1-4 naphtoquinone. Bulletin de la Société de Chimie biologique, tome XXII, septembre-décembre 1940.

MIQUEL. — Les rats au Maroc. Moyens de protection et de destruction.
Revue Vétérinaire Militaire, 1952, tome VII, n° 1, p. 26-40.

PETIOT (J.). — L'Antu comme raticide. Thèse de Doctorat Vétérinaire,
Lyon, 1949.

SCHOPFER (W.-H.). — Les antivitamines. Vues générales. Etat actuel du
problème. Convegno sulle vitamine. Milano, 12-16 Aprile 1953.

SOULIER (J.-P.). — La coagulation sanguine. Presse Médicale, février 1949.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
--------------------	---

PREMIÈRE PARTIE.

ZOOLOGIE DU RAT. ROLE ÉPIDÉMIOLOGIQUE.....	11
CHAPITRE PREMIER. — Etude zoologique des rats.....	13
CHAPITRE II. — Importance épidémiologique des rats.....	17
CHAPITRE III. — Lutte contre les rongeurs.....	21

DEUXIÈME PARTIE.

LA COAGULATION SANGUINE. LES ANTICOAGULANTS.....	27
CHAPITRE PREMIER. — Mécanisme de la coagulation sanguine, théories classiques et modernes.....	29
CHAPITRE II. — Etude analytique de la coagulation.....	33
CHAPITRE III. — Les anticoagulants. Le dicoumarol et les antivitaminés K.....	37

TROISIÈME PARTIE.

LES RATICIDES A BASE D'ANTICOAGULANTS. LE WARF.42.....	45
CHAPITRE PREMIER. — Le Warf.42 et ses dérivés.....	47
CHAPITRE II. — Expériences personnelles.....	51
CONCLUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE	61

